

**Die intramolekulare Wasserstoffbrücke
als Ursache einer Reaktionsverhinderung**

und

Eine neue Pyrrolringsynthese

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KURT CAMENISCH

aus Chur

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1953



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die intramolekulare Wasserstoffbrücke
als Ursache einer Reaktionsverhinderung

und

Eine neue Pyrrolringsynthese

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KURT CAMENISCH

aus Chur

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1953

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. C. A. Grob und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 23. Juni 1953.

Prof. Dr. P. Huber
Dekan.

Herrn Kurt Camenisch wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 23. Juni 1953 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 23. Juni 1953 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit den Titeln:

*Die intramolekulare Wasserstoffbrücke
als Ursache einer Reaktionsverhinderung*

und

Eine neue Pyrrolringsynthese

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Die intramolekulare Wasserstoffbrücke als Ursache einer Reaktionsverhinderung

Seitdem *Pfeiffer*¹⁾ erstmals eine intramolekulare Wasserstoffbrücke (H-Brücke) zur Erklärung des verschiedenen Verhaltens des 1- und des 2-Oxy-anthrachinons postulierte, hat es nicht an Hinweisen gefehlt, dass derartige Brücken ein allgemeines Phänomen darstellen. H-Brücken machen sich häufig durch Veränderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften der betroffenen Atomgruppen bemerkbar. So kann es zu teilweiser oder völliger Unterdrückung der charakteristischen Reaktivität derselben kommen²⁾. Ferner kann bei Systemen mit mehreren Isomeriemöglichkeiten, wie z. B. den enolisierbaren β -Diketoverbindungen, das bevorzugte Auftreten eines einzigen Isomeren auf eine darin enthaltene H-Brücke zurückgeführt werden³⁾. Kürzlich konnte in diesem Laboratorium gezeigt werden, dass der β -Acetylamino-crotonsäure-äthylester aus demselben Grund stabiler ist als das analoge Derivat der Iso-crotonsäure, indem im letzteren die Voraussetzungen für eine stabile H-Brücke fehlen⁴⁾.

Wir möchten im folgenden zeigen, dass intramolekulare H-Brücken das reaktive Verhalten organischer Molekeln noch auf andere Weise beeinflussen können.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchung bildete die vor einiger Zeit von uns gemachte Beobachtung, dass das substituierte α, β -ungesättigte β -Aminoketon Ia unter der Einwirkung von Reagenzien, welche aldol-artige Reaktion fördern, nicht in den β -Nitro-alkohol II bzw. dessen Dehydratisierungsprodukt III übergeführt werden kann.

Für das Ausbleiben der Ringschlussreaktion ergeben sich vor allem zwei Erklärungen. Einerseits könnte sich die Elektronenverteilung der mesomeren Verbindung I derart der Grenzstruktur Ib nähern, dass die normale Addition eines Nucleophils an die Keto-Gruppe beeinträchtigt wäre. Für diese Auffassung spricht die Tatsache, dass die Ketogruppe in I mit den üblichen Ketoreagenzien nicht normal reagiert. Andererseits könnte die Ketogruppe in I die nötige Reaktivität zwar noch besitzen; die Molekel als Ganzes könnte

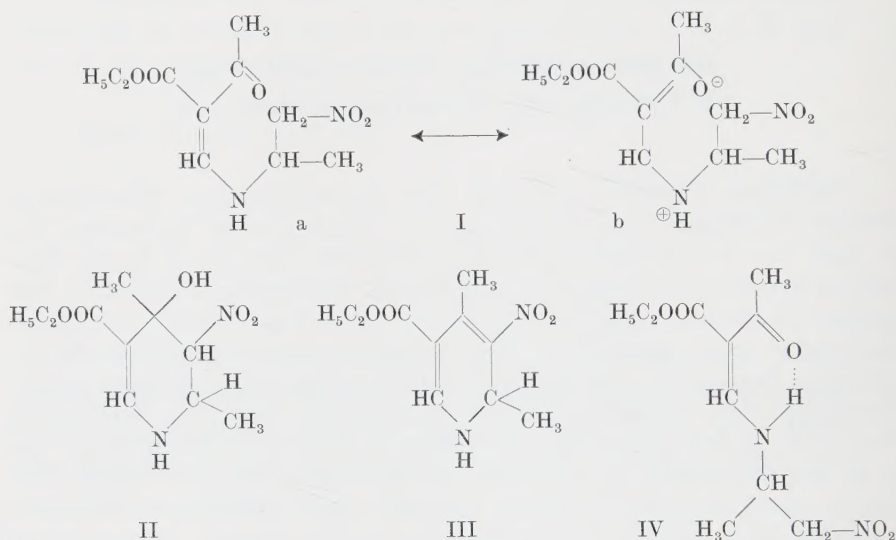
1) *P. Pfeiffer*, A. **398**, 137 (1913).

2) *L. Hunter*, Annual Reports **43**, 141 (1946).

3) *R. P. Barnes & C. C. Cochrane*, Am. Soc. **64**, 2262 (1942).

4) *C. A. Grob*, Helv. **33**, 1787 (1950).

aber durch eine intramolekulare H-Brücke gemäss IV derart fixiert sein, dass die für den Eintritt einer Ringschlussreaktion nötige Annäherung der reaktiven Stellen verhindert wäre.



Zwischen diesen beiden Möglichkeiten sollte durch Modifizierung der Struktur von I entschieden werden können. So müsste bei Substitution des Wasserstoffatoms der Aminogruppe durch Methyl die Fixierung durch eine H-Brücke im Sinne von IV wegfallen.

Zu diesem Zweck wurden ausser der Verbindung IX a die analogen Verbindungen IX b und IX c hergestellt.

Das einfache System IX a entstand glatt durch Kondensation von Äthoxymethylen-acetessigester (Va)¹⁾ mit 1-Nitro-2-amino-propan (VIa). Letztere Verbindung haben *Heath & Rose*²⁾ durch Anlagerung von Ammoniak an 1-Nitro-propen (VIII) erhalten; wir gewannen sie durch Umsetzen von 1-Nitro-2-acetoxypropan³⁾ mit Ammoniak, analog der früher mitgeteilten Herstellung von 1,2-Nitroaminen⁴⁾. Bei der Kondensation zu IX a entstanden jeweils geringe Mengen des von *Claisen* beschriebenen Aminomethylen-acetessigesters (Xa)⁵⁾, der vermutlich durch direkte Umsetzung mit dem durch Zerfall des Nitroamins VIa entstandenen Ammoniak im Sinne des Gleichgewichts $\text{VI} \rightleftharpoons \text{VII} + \text{VIII}$ ($\text{R} = \text{H}$) gebildet wurde. Dafür spricht, dass die Nitroamine VIa und VI b stets nach Ammoniak bzw. Methyl-

¹⁾ *L. Claisen*, A. **297**, 16 (1897).

²⁾ *R. L. Heath & J. D. Rose*, Soc. **1947**, 1486.

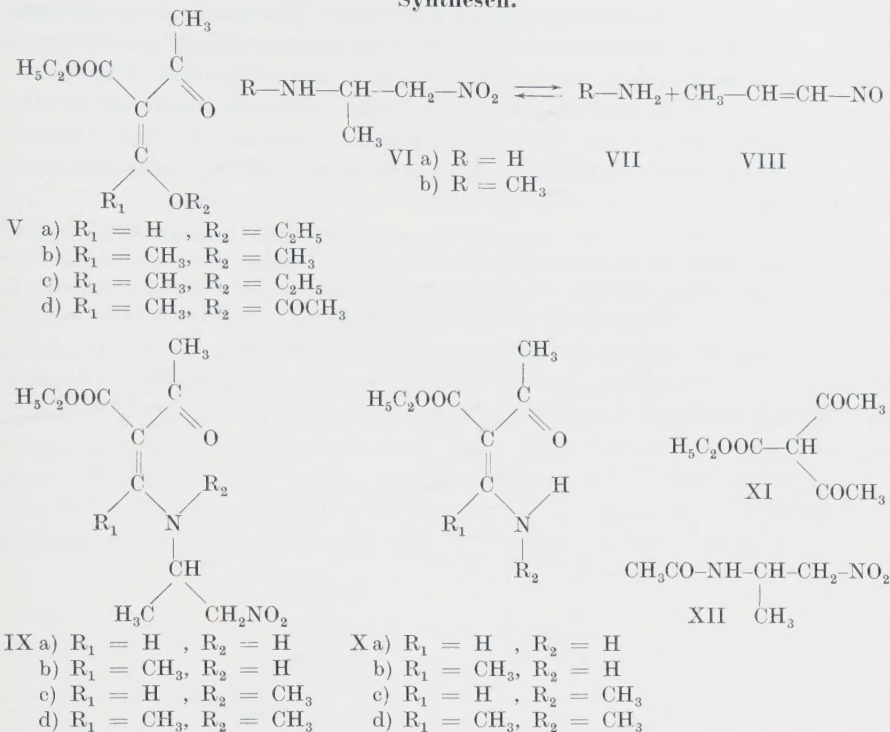
³⁾ *C. A. Grob & H. von Sprecher*, Helv. **35**, 905 (1952).

⁴⁾ *C. A. Grob & H. von Sprecher*, Helv. **35**, 888 (1952).

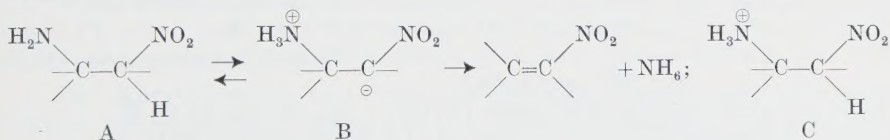
⁵⁾ *L. Claisen*, A. **297**, 29 (1897).

amin riechen. Als Salze sind diese Verbindungen bedeutend stabiler, was bereits von *Heath & Rose*¹⁾ beobachtet wurde.

Synthesen.



Die unterschiedliche Stabilität der freien 1,2-Nitroamine und ihrer Ammoniumsalze ist mit folgendem Eliminierungsmechanismus erklärbar. Das freie Nitroamin A enthält benachbart eine basische Gruppe und ein saures Wasserstoffatom, was den Übergang zum inneren Salz B ermöglicht. Dieses Zwitterion B besitzt nun die denkbar günstigsten Voraussetzungen für eine β -Eliminierung, nämlich starken Elektronenzug durch die β -ständige, positiv geladene Ammoniumgruppe und hohe Elektronendichte auf dem α -C-Atom, was den Abgang des Ammoniaks unterstützt (Zug-Stoß-Bedingung). Der letztgenannte Faktor fehlt im Salz C, dessen bedeutend grössere Stabilität damit verständlich wird.



Die Herstellung der homologen Verbindung IX b war schwieriger. Die Einwirkung von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) auf Acetyl-acetessigester (XI) führte lediglich zur Spaltung des letzteren in Acetessigester und 1-Nitro-2-acetylamino-propan (XII). XI musste des-

¹⁾ R. L. Heath & J. D. Rose, Soc. 1947, 1486.

halb durch die Enoläther Vb und Vc¹⁾ des Acetyl-acetessigesters bzw. dessen Enolacetat Vd²⁾ ersetzt werden. Der noch unbekannte Methyläther Vb wurde durch Methylierung des Acetyl-acetessigesters (XI) mit Diazomethan hergestellt. Auch mit diesen Komponenten betrugen die Ausbeuten an IXb maximal 18%, indem jeweils grössere Mengen des bereits beschriebenen Aminoäthyliden-acetessigesters Xb³⁾ entstanden. Bei der träger verlaufenden Addition des Nitroamins VIa an die Enoläther Vb und Vc kommt die Konkurrenz des dem Gleichgewicht $VI \rightarrow VII + VIII$ ($R = H$) entstammenden Ammoniaks mehr zur Geltung.

Bei der Umsetzung der Methoxyverbindung Vb mit dem Nitroamin VIa entstand noch eine geringe Menge einer durch Misch-Smp. und UV.-Spektrum mit 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol⁴⁾ identifizierten Verbindung $C_9H_{13}O_2N$. Über eine neue Pyrrolring-Synthese, ausgehend von aliphatischen Nitroaminen, haben wir an anderer Stelle berichtet⁵⁾.

Die beiden α, β -ungesättigten β -Amino-ketone IXa und IXb sind stabile, kristalline Verbindungen, welche sich im Hochvakuum praktisch unzersetzt destillieren lassen. Als Nitromethylverbindungen

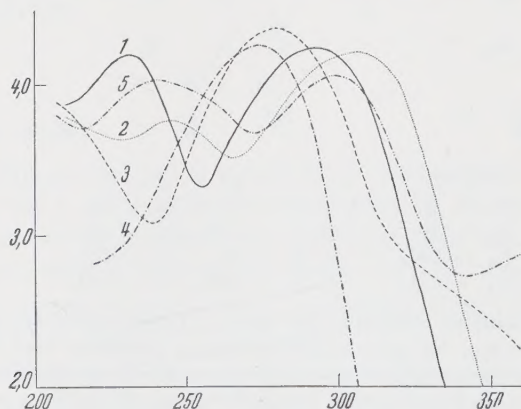


Fig. 1.

UV.-Spektren: aufgenommen in 95-proz. Alkohol.

- 1 ——— 4-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-3-carbäthoxy-3-buten-2-on (IXa)
 $\lambda_{\max}$ 231,5 m μ und 292,5 m μ , log ϵ 4,20 bzw. 4,24.
- 2 α -Acetyl- β -(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-crotonsäure-äthylester (IXb)
 $\lambda_{\max}$ 245 m μ und 307 m μ , log ϵ 3,76 bzw. 4,21.
- 3 ---- 1,2,4-Trimethyl-3-nitro-4-oxy-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (XVI)
 $\lambda_{\max}$ 280 m μ , log ϵ 4,37.
- 4 -.-.- β -Amino-crotonsäure-äthylester (XVIII) $\lambda_{\max}$ 275 m μ , log ϵ 4,26.
- 5 -.-.-.- 1,2,4-Trimethyl-3-nitro-5-carbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (XVII)
 $\lambda_{\max}$ 240 m μ und 300 m μ , log ϵ 4,03 bzw. 4,05.

¹⁾ S. M. McElvain, H. M. Barnes & D. Kundiger, Am. Soc. **62**, 1285 (1940).

²⁾ L. Claisen & E. Haase, B. **33**, 1245 (1900).

³⁾ C. A. Grob, Helv. **33**, 1788 (1950).

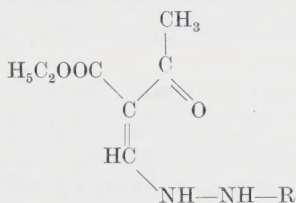
⁴⁾ J. Ossipoff & G. Korschun, C. **1903** II, 1281.

⁵⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 49 (1953).

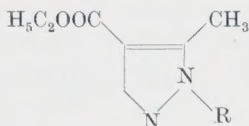
sind sie in verd. Alkalihydroxyden löslich und können durch Ansäuern unverändert zurückgewonnen werden. Ihre UV.-Spektren weisen zwei Maxima auf (Fig. 1, Kurven 1 und 2), die bei der methylhomologen Verbindung IX b nach längeren Wellen verschoben sind, wobei das erste Maximum eine geringere Extinktion besitzt.

Beide Verbindungen, IX a und IX b, wurden unter Bedingungen, welche bekanntermassen Aldolkondensationen einleiten, nicht verändert¹⁾. Bei Versuchen, den Ringschluss unter drastischeren Bedingungen zu erzwingen, wurden unter β -Eliminierung nur die Spaltprodukte Aminomethylen-acetessigester (Xa) bzw. Aminoäthyliden-acetessigester (Xb) gebildet.

IX a und IX b gaben weder ein Oxim noch ein p-Nitro- oder 2,4-Dinitrophenylhydrazon, was auf eine durch Mesomerie herabgesetzte Reaktivität der Ketogruppe hindeutet. IX a konnte einzig mit Semicarbazid zu einer Verbindung $C_8H_{11}O_3N_3$ umgesetzt werden. Diese wurde auch direkt aus Äthoxymethylen-acetessigester (Va) und Semicarbazid gebildet, so dass obige Reaktion unter Umaminierung verlaufen sein muss. Nun ist bekannt, dass Amine zuerst mit der Äthoxymethylengruppe von Va in Reaktion treten²⁾. Phenylhydrazin z. B. bildet das Hydrazon XIIIa, welches unter Ringschluss zu 1-Phenyl-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazol (XIVa) umgesetzt werden kann.



XIIIa) R = C_6H_5
b) R = $CO-NH_2$



XIVa) R = C_6H_5
b) R = $CO-NH_2$

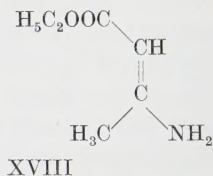
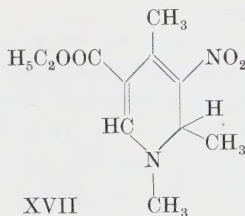
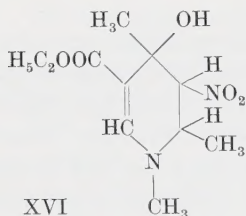
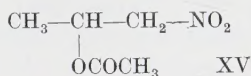
Die Verbindung $C_8H_{11}O_3N_3$ kann somit nur die Struktur eines 1-Carbamido-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazols (XIVb) besitzen, welches aus dem Semicarbazido-methylen-acetessigester (XIIIb) durch analogen Ringschluss hervorgegangen sein muss. Diese Reaktionen zeigen übrigens, dass die Ketogruppe in Systemen wie XIIIa und b sowie IX a und b die für eine nucleophile Ringschluss-Reaktion nötige Reaktivität noch besitzt.

Die Kondensation von Äthoxymethylen-acetessigester (Va) mit 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb), dessen Herstellung aus 1-Nitro-2-acetoxy-propan (XV) und Methylamin hier erstmals beschrieben wird, lieferte in 70-proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{11}H_{18}O_5N_2$ neben wenig Methylaminomethylen-acetessigester (Xc). Erstere, ein farb-

¹⁾ Die angewandten Reaktionsbedingungen sind im experimentellen Teil zusammengestellt.

²⁾ L. Claisen, A. **295**, 303 (1897); **297**, 29 (1899).

loser, kristalliner Körper vom Smp. 135°, färbt sich beim Stehen rasch gelb und löst sich langsam in verd. Natronlauge. Behandlung mit Ameisensäure oder Erhitzen mit Essigsäure-Ammonacetat in Äthanol führte unter Wasseraustritt zu einer tief orangen Verbindung $C_{11}H_{16}O_4N_2$ vom Smp. 98°, deren Eigenschaften denen des zu erwartenden 1,2,4-Trimethyl-3-nitro-5-carbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins (XVII), ein ortho-Dihydro-pyridin¹⁾, entsprachen.



Das UV.-Spektrum des Kondensationsproduktes $C_{11}H_{18}O_5N_2$ mit einem einzigen Maximum bei 280 m μ , log ϵ 4,37 (Fig. 1, Kurve 3) ist demjenigen des β -Amino-crotonsäure-äthylesters (XVIII) sehr ähnlich (λ_{max} 275 m μ , log ϵ 4,26, Fig. 1, Kurve 4). Es muss deshalb der Verbindung $C_{11}H_{18}O_5N_2$ nicht die offene Struktur IXc, sondern die isomere Ringstruktur XVI zukommen.

Alle Versuche zur Herstellung der C- und N-methylierten Verbindung IXd durch Kondensation von α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb) mit 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) führten dagegen nur zum bereits beschriebenen α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäure-äthylester (Xd)²⁾. Hier tritt also die Anlagerung von VIb gegenüber derjenigen des Methylamins, welches dem Zerfall von VIb entstammt, gänzlich zurück. IXd liess sich auch nicht durch N-Methylierung von IXb mittels Methyljodids noch durch Anlagerung von 1-Nitro-propen an α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäureester (Xd) erhalten. Modellbetrachtungen machen es übrigens unwahrscheinlich, dass eine derart hoch verzweigte Verbindung eine genügend grosse Bildungstendenz besitzt.

Diskussion.

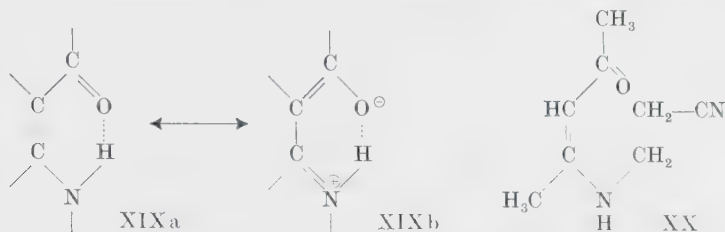
Die mitgeteilten Ergebnisse lassen die eingangs gestellte Frage eindeutig beantworten. Während die beiden α, β -ungesättigten β -Amino-ketone IXa und IXb, welche die Voraussetzung für das Auftreten einer intramolekularen Wasserstoffbrücke erfüllen, nicht

¹⁾ Über ortho-Dihydro-pyridine siehe P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz & H. Solmssen, Helv. **19**, 811 (1936); O. Mumm & G. Hingst, B. **56**, 2301 (1923); O. Mumm, A. **443**, 273 (1925); K. v. Auwers, B. **63**, 2111 (1930).

²⁾ E. Benary, B. **42**, 3922 (1909).

cyclisiert werden können, erleidet das am Aminostickstoff vollständig substituierte System IXc schon bei seiner Herstellung Ringschluss.

In den Verbindungen IXa und IXb liegt die für die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke besonders günstige Konfiguration XIX vor, indem die daran beteiligten Atome über eine Doppelbindung miteinander verbunden sind¹⁾ (Conjugated chelation)²⁾.



Wie bereits von *Cromwell* und Mitarbeitern³⁾ bemerkt wurde, verstärken H-Brücken in solchen Systemen die Dislokation des Elektronensystems in Richtung auf die polare Grenzstruktur XIXb, was sich in einer Erhöhung der Resonanzenergie äussern muss. Umgekehrt besitzen α, β -ungesättigte β -Amino-ketone infolge der Mesomerie die günstigsten Voraussetzung für die Ausbildung einer starken Wasserstoffbrücke, nämlich eine negative Ladung auf dem Carbonylsauerstoff, die allerdings nicht einer ganzen Elementarladung entsprechen wird⁴⁾.

Cromwell und Mitarbeiter haben ferner darauf hingewiesen, dass gewisse Anomalien der IR.-Spektren von primären und sekundären α, β -ungesättigten β -Amino-ketonen am besten mit der Annahme einer intramolekularen Wasserstoffbrücke erklärt werden⁵⁾. Dafür sprechen beispielsweise das Fehlen der für die N—H-Bindung charakteristischen Bande bei 3300 cm^{-1} und die besonders grosse Erniedrigung der $>\text{C}=\text{O}$ -Frequenz.

Obige Autoren haben die der unsrigen ähnliche Verbindung XX vergeblich zu cyclisieren versucht und das Misslingen auf die säureamidartige Natur des Ketons zurückgeführt. Unsere Versuche zeigen aber, dass eine herabgesetzte Reaktivität der Ketogruppe zwar vorliegt, wie aus der mangelnden Reaktionsfähigkeit gegenüber Carbonylreagenzien hervorgeht. Die Ringschlussreaktion wird aber dadurch nicht verhindert, sondern erfolgt äusserst leicht, sofern die Molekel nicht durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke in einer ungünstigen Konstellation fixiert ist.

Es liegt hier also ein deutlicher Hinweis für den Einfluss einer intramolekularen Wasserstoffbrücke auf die Reaktivität einer Ver-

¹⁾ *N. V. Sidgwick & R. K. Callow*, Soc. **125**, 527 (1924); Soc. **127**, 907 (1925).

²⁾ *R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff & R. R. Brattain*, Am. Soc. **71**, 1068 (1949).

³⁾ *N. H. Cromwell & W. R. Watson*, J. Org. Chem. **14**, 411 (1949).

⁴⁾ Diesen Überlegungen liegt die heute bevorzugte elektrostatische Auffassung der Wasserstoffbrücke zugrunde; siehe *L. Hunter*, loc. cit.

⁵⁾ *N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank & D. J. Wallace*, Am. Soc. **71**, 3337 (1949).

bindung vor. Es ist bemerkenswert, dass unter den angewandten, teilweise drastischen Bedingungen die C—N-Bindung¹⁾ unter Bildung der Spaltprodukte Xa und Xb gespalten wird, bevor sich die H-Brücke löst. Die zur Lösung der Brücke benötigte Energie ist somit noch grösser als die Aktivierungsenergie der Reaktion, welche zu den Spaltprodukten Xa und Xb führt.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1-Nitro-2-amino-propan (VIa). In einem Dreihalskolben mit Rührer, Gas-einleitungsrohr und Tropftrichter wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 45 cm³ abs. Dioxan²⁾ mit getrocknetem Ammoniak gesättigt. Unter weiterem Einleiten eines kräftigen Ammoniakstromes und Kühlen mit Leitungswasser (ca. 13⁰) wurden im Laufe von 45 Min. 16,2 g (0,11 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan³⁾ in 30 cm³ abs. Dioxan zuge-
getropft, wobei sich sogleich kristallines Ammoniumacetat ausschied. Es wurde 1 Std. unter Einleiten eines schwachen Ammoniakstromes bei 20⁰ weitergerührt, vom Ammoniumacetat abgenutscht und dieses mit kaltem Dioxan gewaschen. Das klare Filtrat wurde durch kurzes Evakuieren von überschüssigem, gelöstem Ammoniak befreit und für die Kondensation direkt verwendet.

Das *Hydrochlorid* von VIa wurde mit trockenem HCl-Gas in abs. Äther bereitet. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol, welches etwas 2-n. HCl enthielt, Smp. 143—147⁰. *Heath & Rose*⁴⁾ geben einen Smp. 114⁰ an. Zur Analyse wurde 16 Std. bei 20⁰ im Hochvakuum getrocknet.

C₃H₇O₂N₂Cl (140,57) Ber. C 25,63 H 6,45% Gef. C 25,85 H 6,28%

1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) wurde analog wie VIa aus 45 cm³ abs. mit trockenem Methylamin gesättigtem Dioxan und 16,2 g 1-Nitro-2-acetoxypropan in 30 cm³ abs. Dioxan hergestellt.

Das *Hydrochlorid* von VIb wurde mit trockenem HCl-Gas in abs. Äther bereitet. Nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol farblose Nadeln, Smp. 132—133⁰.

C₄H₁₁O₂N₂Cl Ber. C 31,07 H 7,17 N 18,12%
(154,60) Gef. „ 31,36 „ 6,88 „ 17,87%

α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäure-äthylester (Vb). 34,45 g (0,2 Mol) frisch destillierter α -Acetyl-acetessigester⁵⁾, Sdp. 89—92⁰/10 mm, wurden in 35 cm³ trockenem Äther gelöst. Innerhalb vier Tagen wurden bei —10⁰ in kleinen Portionen 350 cm³ einer ätherischen Diazomethanlösung⁶⁾ zugegeben, die 11 g (0,267 Mol oder 30% Überschuss) Diazomethan enthielten (titrimetrisch mit Benzoesäure bestimmt). Stickstoffentwicklung und Methylierung erfolgten nur, wenn jeweils auch einige cm³ Methanol und ein Siedesteinchen zugegeben wurden⁷⁾. Nach Eintragen der gesamten, ätherischen Diazomethanlösung wurde zwei Tage bei 0⁰ und zwei Tage bei 20⁰ stehengelassen und nach Zerstören des überschüssigen Diazomethans mit einigen Tropfen Eisessig zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende, gelbe Öl lieferte durch Destillation bei 10 mm zwei Hauptfraktionen: a) Sdp. 92—98⁰, 12,0 g (35%), α -Acetyl-acetessigester; b) Sdp. 128—132⁰, 22,5 g (61%), α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb). Eine kleine Zwischenfraktion stellte

¹⁾ Es handelt sich hier um eine C—N-Bindung, welche durch die Nitrogruppe in β -Stellung etwas geschwächt ist.

²⁾ Gereinigt nach *K. Hess & H. Frahm*, B. **71**, 2629 (1938).

³⁾ *C. A. Grob & H. von Sprecher*, Helv. **35**, 905 (1952).

⁴⁾ *R. L. Heath & J. D. Rose*, Soc. **1947**, 1486.

⁵⁾ Org. Synth. **21**, 46 (1941).

⁶⁾ Org. Synth. Coll. Vol. II, 165 (1943).

⁷⁾ *B. Eistert, F. Arndt & L. Loewe*, B. **84**, 156 (1951).

ein Gemisch der beiden dar. Der dunkelbraune, undestillierbare Rückstand bestand vermutlich aus Polymethylenen¹⁾.

$C_9H_{14}O_4$ (186,20) Ber. C 58,07 H 7,57% Gef. C 58,22 H 7,58%
 $n_{24}^\circ = 1,4688$

4-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-3-carbäthoxy-3-buten-2-on (IXa). Zu einer aus 16,2 g (0,11 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan wie beschrieben bereiteten Lösung von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) in 75 cm³ abs. Dioxan, wurden 18,6 g (0,1 Mol) frisch destillierter Äthoxymethylen-acetessigester (Va)²⁾ zugetropft, wobei eine leichte Temperaturerhöhung eintrat. Nach 15stündigem Stehen bei ca. 20° wurde 30 Min. auf 50° erwärmt und das Dioxan anschließend unter vermindertem Druck unterhalb 50° abdestilliert. Das zurückbleibende, orangerote Öl kristallisierte und lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 18,5 g IXa vom Smp. 60–61°.

$C_{10}H_{16}O_5N_2$ Ber. C 49,17 H 6,60 N 11,47%
 (244,24) Gef. „ 49,24 „ 6,40 „ 11,38%

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 0,03 mm destilliert. Zwischen 85 und 90° destillierten 0,68 g Äthoxymethylen-acetessigester (Va). Die Fraktion vom Sdp. 93–98° ergab 1,5 g (10%) Aminomethylen-acetessigester (Xa), Smp. 48°³⁾. Die Fraktion vom Sdp. 148–154° lieferte noch 1,44 g (6%) Kondensationsprodukt IXa, womit sich dessen Ausbeute auf 19,94 g (82%) erhöhte.

IXa ist gut löslich in Äther, Benzol und Alkohol, schlecht in Petroläther; es ist ferner unlöslich in 2-n. HCl, aber löslich in konz. HCl und 2-n. NaOH, aus welcher es durch Ansäuern unverändert wieder ausfällt.

Es konnte weder mit Hydroxylamin noch mit p-Nitro- oder 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ein Derivat erhalten werden. Mit Semicarbazid-acetat in Methanol wurden nach 16stündigem Stehen bei 22° glänzende Kristallblättchen vom Smp. 132–133° abgeschieden, welche aus 1-Carbamido-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazol (XIVb) bestanden. XIVb entstand auch aus Äthoxymethylen-acetessigester (Va) und Semicarbazid-acetat in Methanol.

$C_8H_{11}O_3N_3$ Ber. C 48,72 H 5,62 N 21,31%
 (197,19) Gef. „ 48,59 „ 5,67 „ 21,33%

Ringschlussversuche mit IXa⁴⁾. Das in eiskalter 2-n. NaOH aufgelöste Kondensationsprodukt IXa wurde durch vorsichtiges Ansäuern mit verd. HCl nach 10 Min. unverändert wieder gefällt. 20stündiges Stehen in 2-n. NaOH bei Zimmertemperatur hatte weitgehende Spaltung zur Folge, indem nach der Aufarbeitung nur Acetessigester isoliert werden konnte. 13stündiges Stehen mit einem Äq. Natriumäthylat in abs. Äthanol bei 20° führte keine Änderung herbei. IXa liess sich auch in konz. H₂SO₄ lösen und nach 5stündigem Stehen bei 20° durch Verdünnen mit Eiswasser unverändert wieder ausfällen. Kurze Behandlung mit wasserfreiem Zinkchlorid in siedendem Benzol lieferte wieder Ausgangsmaterial neben verharzten Anteilen.

Ausgedehnte Ringschlussversuche mit Katalysatoren wie Ammonacetat, Piperidinacetat, Pyridinacetat und Acetamid⁵⁾ in Äthanol, Eisessig oder Dioxan bei 20–140° lieferten stets das Ausgangsmaterial zurück neben wechselnden Mengen des durch Spaltung entstandenen Aminomethylen-acetessigesters (Xa), Smp. 48°.

α -Acetyl- β -(1'-methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-crotonsäure-äthylester (IXb). a) Kondensation von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) mit α -Acetyl- β -acetoxy-crotonsäure-äthylester (Vd). 8,8 g (0,06 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan wurden mit Am-

¹⁾ B. Eistert, F. Arndt & L. Loewe, B. **84**, 156 (1951).

²⁾ L. Claisen, A. **297**, 16 (1897).

³⁾ L. Claisen, A. **297**, 29 (1897).

⁴⁾ Diese vergeblichen Ringschlussversuche sind in der Diss. K. Camenisch, Basel, 1953, ausführlich beschrieben.

⁵⁾ A. C. Cope, Am. Soc. **59**, 2327 (1937); A. C. Cope, C. M. Hofmann, C. Wyckoff & E. Hardenbergh, Am. Soc. **63**, 3452 (1941).

moniak in 35 cm³ abs. Benzol in die Aminoverbindung VIa übergeführt und die Benzol-lösung nach Entfernen des Ammonacetates mit 11,5 g (0,054 Mol) α -Acetyl- β -acetoxy-crotonsäure-äthylester¹⁾ versetzt. Nach 15stündigem Stehen bei 21° wurde noch 1 Std. auf 60° erwärmt und darauf das Lösungsmittel bei 60° unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Versetzen des öligen Rückstandes mit etwas Äthanol kristallisierten 0,92 g (12%) 1-Nitro-2-acetyl-amino-propan (XII) vom Smp. 104—105° in Form farbloser Nadeln. Diese Verbindung war offensichtlich durch Ammonolyse des Enolacetates Vd entstanden und wurde auch durch direkte Acetylierung von 1-Nitro-2-amino-propan mit Acetanhydrid erhalten²⁾. Sie kristallisierte aus Benzol in langen Säulen, Smp. 105°, und liess sich bei 70—80° bei 0,01 mm sublimieren.

C ₅ H ₁₀ O ₃ N ₂	Ber. C 41,10	H 6,89	N 19,17%
(146,15)	Gef. „ 41,31	„ 6,75	„ 19,02%

Obige Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Destillation in vier Fraktionen getrennt: a) Sdp. 86—98°/11 mm, 4,13 g (45%) bestand vorwiegend aus α -Acetyl-acetessigester; b) Sdp. 80—97°/0,1 mm, 3,09 g (27%), α -Acetyl- β -acetoxy-crotonester (Vd); c) Sdp. 110—115°/0,1 mm, 0,95 g (12%), 1-Nitro-2-acetyl-amino-propan (XII), Smp. 104—105°; die Fraktion d) Sdp. 140—150° bei 0,1 mm, 2,95 g, kristallisierte nach Anreiben mit Äther und lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 1,25 g (9%) IXb, farblose Rhomben, Smp. 37—38°.

C ₁₁ H ₁₈ O ₅ N ₂	Ber. C 51,15	H 7,02	N 10,85%
(258,27)	Gef. „ 50,93	„ 6,98	„ 10,68%

IXb ist in den üblichen Lösungsmitteln und in 4-n. HCl löslich, unlöslich in Petrol-äther. Mit Semicarbazid-acetat und 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in alkoholischer Salzsäure oder Schwefelsäure konnte kein Derivat erhalten werden. Mit FeCl₃-Lösung trat keine Färbung ein.

b) *Kondensation von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) mit α -Acetyl- β -äthoxy-crotonsäure-äthylester (Vc).* 1,42 g 1-Nitro-2-acetoxy-propan wurden wie gewohnt mit Ammoniak in abs. Benzol in 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) übergeführt und mit 1,71 g Vc, welches nach McElvain et al.³⁾ aus Acetessigester und Ketenacetal erhalten wurde, versetzt. Die schwach gelbe Lösung wurde 15 Std. bei 23° stehengelassen, 1 Std. auf 60° erwärmt und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Die Destillation des Rückstandes bei 0,03 mm ergab neben α -Acetyl-acetessigester 0,62 g einer Fraktion vom Sdp. 125—135°. Kristallisation aus Äther-Petroläther lieferte 0,09 g (4%) IXb, Smp. 37—38°.

c) *Kondensation von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) mit α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäure-äthylester (Vb).* 11,4 g 1-Nitro-2-acetoxy-propan (15% Überschuss) wurden in 40 cm³ abs. Dioxan gelöst und wie üblich mit Ammoniak in VIa übergeführt. Zu dieser Lösung wurden 12,61 g α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb) gegeben und die schwach gelbe Lösung 18 Std. bei 23° stehengelassen. Schliesslich wurde 2 Std. auf 60° erwärmt und das Dioxan bei 50° und 30 mm Druck abdestilliert. Das verbliebene, orange-rote Öl (17,6 g) wurde durch Destillation bei 0,05 mm in drei Fraktionen zerlegt: a) Sdp. 65—90°, vorwiegend Ester Vb; b) Sdp. 120—134°, 0,85 g, wurde teilweise in der Vorlage fest. Kristallisation aus Äthanol ergab 0,68 g rhombische Nadeln der Zusammensetzung C₉H₁₃O₂N₂, nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum mit 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol⁴⁾, Smp. 118—119°, identisch; c) 138—158°, 9,21 g, lieferte beim Anreiben mit Äther-Petrol-äther 3,16 g (18%) rhombischer Kristalle, welche nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 37—38° schmolzen und mit IXb identisch waren.

¹⁾ L. Claisen & E. Haase, B. **33**, 1245 (1900).

²⁾ Die Synthese und Umsetzungen dieser Verbindungen sollen in einem anderen Zusammenhang genauer beschrieben werden.

³⁾ S. M. McElvain, H. M. Barnes & D. Kundiger, Am. Soc. **62**, 1285 (1940).

⁴⁾ J. Ossipoff & G. Korschun, C. **1903**, II, 1281.

Die nicht kristallisierenden Anteile obiger Fraktionen (6,0 g) wurden 15 Min. unter Kühlen mit Eiswasser mit 12 cm³ 2-n. NaOH geschüttelt. Der nicht gelöste Teil wurde in Äther aufgenommen. Nach Neutralwaschen und Trocknen dieser Lösung hinterblieb ein Öl, welches aus wenig Äther 2,19 g (19%) Xb in farblosen, rhombischen Nadeln, Smp. 51–52°¹⁾, lieferte.

Ringschlussversuche mit IXb. Alle Versuche, die Verbindung IXb auf die bei IXa beschriebenen Arten zu einem Dihydro-pyridin zu cyclisieren, schlugen fehl. Unter milden Bedingungen konnte das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden, drastischere Bedingungen führten zu wechselnden Mengen des durch Spaltung entstandenen α -Acetyl- β -amino-crotonesters (Xb).

1,2,4-Trimethyl-3-nitro-4-oxy-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (XI). Eine Lösung von 16,2 g (0,11 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan in 30 cm³ abs. Dioxan wurde wie üblich mit trockenem Methylamin in 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) übergeführt. Diese Lösung wurde mit 18,6 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Äthoxymethylen-acetessigester (Va) versetzt (leichte Temperaturerhöhung). Nach 24stündigem Stehen bei 12° wurde 1½ Std. auf 50° erwärmt und das Dioxan anschliessend unter vermindertem Druck unterhalb 50° abdestilliert. Der rotbraune Rückstand wurde mit 50 cm³ 2-n. NaOH während 15 Min. bei 0° geschüttelt und das resultierende Gemisch ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess 27,3 g rotbraunes Öl, welches nach längerem Stehen bei 0° teilweise kristallisierte. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Filtration durch eine 1 cm hohe Tierkohle-Al₂O₃-Säule wurden 17 g (70%) XVI in farblosen, viereckigen Blättchen vom Smp. 133–135° erhalten.

C ₁₁ H ₁₈ O ₅ N ₂	Ber. C 51,15	H 7,02	N 10,85%
(258,27)	Gef. „ 51,17	„ 6,96	„ 10,74%

XVI färbt sich beim Stehen bald gelb. In den üblichen Lösungsmitteln löslich, schlecht jedoch in Petroläther. Beim Schütteln mit 2-n. NaOH bei 20° geht XVI langsam in Lösung, desgleichen mit 2-n. HCl. XVI reagiert nicht mit Carbonylreagenzien und gibt mit FeCl₃-Lösung keine Färbung.

Die Destillation des durch Eindampfen obiger Mutterlauge erhaltenen Rückstandes bei 0,05 mm lieferte eine Fraktion vom Sdp. 100–103°, welche nach Anreiben mit wenig Äther kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Isopropyläther wurden 1,48 g (10%) farblose Kristalle, Smp. 82–83°, erhalten, die sich mit α -Acetyl- β -methylamino-acrylsäure-äthylester (Xc) identisch erwiesen.

C ₈ H ₁₃ O ₃ N	Ber. C 56,13	H 7,65	N 8,18%
(171,19)	Gef. „ 56,37	„ 7,50	„ 8,19%

Xc ist in den üblichen Lösungsmitteln, ausgenommen Petroläther, gut löslich. Durch 2-n. HCl wird es rasch hydrolysiert, in 2-n. NaOH sehr langsam.

Aus obigem Natronlaugenauzug konnten nach vorsichtigem Ansäuern mit 2-n. HCl und Ausäthern 10,8 g eines Öles isoliert werden, das nicht kristallisierte und sich beim Destillieren zersetzte.

1,2,4-Trimethyl-3-nitro-5-carbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (XVII).

a) Wasserabspaltung aus XVI mit Ammonacetat-Eisessig in Äthanol. 1,0 g XVI wurden in 50 cm³ Äthanol gelöst und mit 0,1 g Ammonacetat und 0,1 cm³ Eisessig während 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die Ätherlösung hinterliess nach Waschen mit gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser sowie Trocknen über Natriumsulfat beim Eindampfen ein rotes Öl, das beim Anreiben teilweise kristallisierte. Aus Äthanol 0,57 g zu Drusen vereinigte, orangerot gefärbte, hexagonale Nadeln, Smp. 97–98°. Die Destillation der eingedampften Mutterlauge bei 0,01 mm ergab eine Fraktion a) Sdp. 85–90°, 0,20 g (25%), welche als α -Acetyl- β -methylamino-acrylsäureester (Xc),

¹⁾ C. A. Grob, Helv. 33, 1788 (1950).

Smp. 82—83°, identifiziert wurde. Die Fraktion b), 105—115°, lieferte noch 0,21 g der Verbindung XVII, Smp. 97—98°; total 0,78 g (84%) Dihydro-pyridin XVII.

$C_{11}H_{16}O_4N_2$	Ber. C 54,99	H 6,71	N 11,66%
(240,25)	Gef. „ 54,96	„ 6,54	„ 11,69%

b) Wasserabspaltung aus XVI mit Ameisensäure. Das Dihydro-pyridin-Derivat XVII entstand ebenfalls durch Lösen von XVI in abs. Ameisensäure und Stehenlassen bei 22° während 24 Std. Abdestillieren der Ameisensäure und Kristallisation des orangefarbenen Rückstandes aus Äthanol lieferte das Dihydropyridin XVII in praktisch quantitativer Ausbeute.

Kondensationsverbrauch von 1-Nitro-2-methylamin-propan (VIb) mit α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäure-äthylester (Vb). 14 g (10% Überschuss) 1-Nitro-2-acetoxy-propan wurden in 40 cm³ abs. Benzol gelöst und mit trockenem Methylamin in 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) übergeführt. Darauf wurde mit 15,8 g α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb) versetzt und die gelborange Lösung vier Tage bei 20° stehengelassen. Das Benzol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der rotbraune, ölige Rückstand unter Kühlung mit Eiswasser während 15 Min. mit 50 cm³ 2-n. NaOH extrahiert. Die nicht gelösten Anteile wurden ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (14,2 g) kristallisierte teilweise und lieferte nach viermaligem Umkristallisieren aus Isopropyläther 7,0 g α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäure-äthylester (Xd)¹⁾; farblose Blättchen, Smp. 53—54°.

Die Destillation des Rückstandes der eingedampften Mutterlauge bei 0,02 mm lieferte noch 3,6 g Xd vom Sdp. 97—100°, Smp. 53—54°, total somit 67%. Aus dem durch Ansäuern des NaOH-Auszuges gewonnenen dunklen Öl (6,8 g) konnte keine einheitliche Verbindung isoliert werden.

Die Verbindung IX d konnte auch nicht durch Methylierung von IX b durch 24stündige Einwirkung von Methyljodid bei 80°, noch durch Anlagerung von 1-Nitro-propen (VIII)²⁾ an α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäure-äthylester (Xd) in Äthanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylats hergestellt werden. In beiden Fällen wurde etwas Ausgangsmaterial zurückgewonnen, im ersten Fall daneben noch eine kleine Menge durch Spaltung entstandener α -Acetyl- β -amino-crotonsäure-äthylester (Xb), Smp. 51°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. Thommen durchgeführt.

SUMMARY.

It is demonstrated that an intramolecular hydrogen bridge can inhibit a ring closure reaction by constraining an otherwise flexible molecule in a conformation which cannot cyclize. Thus the β -secondary amino- α, β -unsaturated ketones IXa and IXb could not be ringclosed under any conditions, whereas the analogous tertiary amino compound IXc, which cannot bridge intramolecularly, suffered immediate ringclosure to the tetrahydropyridine XVI.

From these experiments it follows that such β -secondary amino- α, β -unsaturated ketones form exceptionally strong intramolecular hydrogen bridges.

The syntheses of the above-mentioned amino ketones, utilizing aliphatic 1,2-amino-nitro compounds, are described.

¹⁾ E. Benary, B. **42**, 3922 (1909).

²⁾ E. Schmidt & G. Rutz, B. **61**, 2146 (1928).

Eine neue Pyrrolring-Synthese

Zum Aufbau des Pyrrolringes liegen bis heute noch relativ wenige Methoden vor¹⁾. Wir berichten im folgenden über ein neues Verfahren zur Synthese substituierter Pyrrole.

Den Ausgangspunkt bildete die Beobachtung, dass die Kondensation von Acetessigester mit dem früher beschriebenen 1-Nitro-2-methylamino-propan (Ia)²⁾ nicht zum erwarteten am Stickstoff substituierten β -Amino-crotonsäureester IIa führte, sondern zu einer neutralen Verbindung $C_{10}H_{15}O_2N$ vom Smp. 61°. Diese unterscheidet sich von IIa durch den Mindergehalt der Elemente der salpetrigen Säure und einer Molekel Wasserstoff. Das UV.-Spektrum der neuen Verbindung (Fig. 1, Kurve 1) glich auffallend dem des 3-Carbäthoxy-2-methylpyrrols³⁾. Es wurde daher zunächst vermutet, dass es sich um das 1,2,5-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III)⁴⁾ handle; letzteres könnte formal durch Ringschluss und Dehydrierung von IIa hervorgehen, was in Anbetracht der nucleophilen Reaktivität des α -Kohlenstoffatoms in β -Amino-crotonsäureestern⁵⁾ vom mechanistischen Standpunkt aus nicht unplausibel wäre. Der Vergleich der Smp. und der UV.-Spektren (Fig. 1, Kurve 2)⁶⁾ schloss dies aber aus.



Die Eigenschaften der neuen Verbindung $C_{10}H_{15}O_2N$ entsprachen jedoch auch jenen des ebenfalls beschriebenen 1,2,4-Trimethyl-3-

¹⁾ Die wichtigsten Pyrrolring-Synthesen wurden von *H. Fischer & H. Orth* (Die Chemie des Pyrrols, I. Band, Leipzig 1934) zusammengefasst.

²⁾ *C. A. Grob & K. Camenisch*, *Helv.* **36**, 37 (1953).

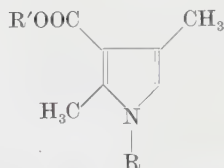
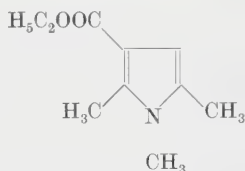
³⁾ *C. A. Grob & P. Ankli*, *Helv.* **32**, 2033 (1949).

⁴⁾ *J. Ossipoff & G. Korschun*, *C.* **1903**, II, 1281.

⁵⁾ Siehe beispielsweise *R. Robinson*, *Soc.* **1947**, 1297; *E. Benary & A. Baravian*, *B.* **42**, 3912 (1909).

⁶⁾ Es sei hier kurz auf den deutlichen Unterschied der UV.-Spektren von 1,2,4- und 1,2,5-trimethylierten 3-Carbäthoxy-pyrrolen hingewiesen.

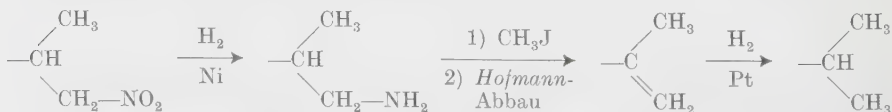
carbäthoxy-pyrrols (IVa)¹⁾. Ein direkter Vergleich bewies tatsächlich die Identität beider Verbindungen. Damit wurde klar, dass ein komplizierterer Reaktionsverlauf zur Bildung des Pyrrols IVa geführt hatte.



- IVa) R = —CH₃ R' = C₂H₅
 b) R = —CH—CH₂NO₂ R' = C₂H₅
 |
 CH₃
 c) R = —CH—CH₂NO₂ R' = H
 |
 CH₃
 d) R = —CH—CH₃ R' = H
 |
 CH₃
 e) R = —CH—CH₃ R' = C₂H₅
 |
 CH₃

Eine analoge Umsetzung zwischen Acetessigester und dem am Stickstoff unsubstituierten 1-Nitro-2-amino-propan (Ib)²⁾ lieferte an Stelle des erwarteten β -Amino-crotonsäureester-derivates IIb ebenfalls eine Pyrrolverbindung C₁₂H₁₈O₄N₂ vom Smp. 118°, die unter Verbrauch zweier Molekeln des Nitroamins Ib in 55-proz. Ausbeute entstanden war. Da deren UV.-Spektrum mit jenem des 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVa) praktisch identisch war (Fig. 1, Kurve 1), wurde für diese vorläufig die Struktur eines 1-(1'-Methyl-2'-nitroäthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVb) angenommen.

Das Vorhandensein einer aliphatisch gebundenen Nitrogruppe ergab sich aus der Löslichkeit in verd. Alkalihydroxyden. Da die Synthese eines derart komplizierten N-substituierten Pyrrols nach bekannten Methoden aussichtslos schien, wurde die Nitrogruppe in folgender Weise durch Wasserstoff ersetzt.



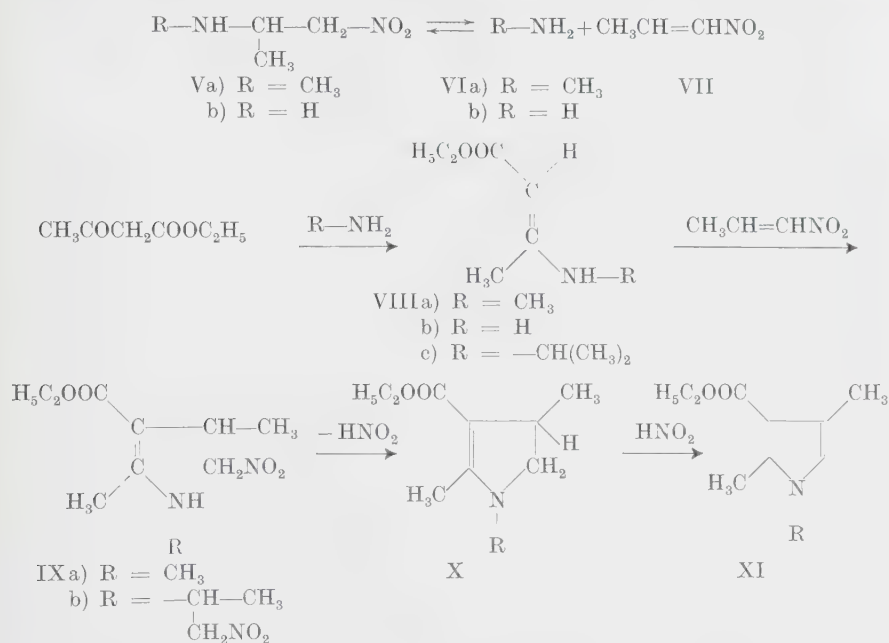
Die Nitrogruppe wurde über *Raney*-Nickel zum primären Amin hydriert, dieses mit Methyljodid quaternisiert und einem *Hofmann*'-schen Abbau unterworfen. Die Hydrierung des entstandenen Olefins führte zu einer substituierten Pyrrolcarbonsäure, Smp. 173°, deren Zusammensetzung mit der angenommenen Struktur IVd vereinbar

¹⁾ A. H. Corwin & Wm. M. Quattlebaum jr., Am. Soc. **58**, 1085 (1936).

²⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

war. Die Synthese letzterer Verbindung, ausgehend vom bekannten 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol¹⁾, gelang aber nicht, weil sich die Einführung der N-Isopropylgruppe unter Bedingungen, welche die Methylierung gestatten²⁾, als undurchführbar erwies. Die Identifizierung der durch Abbau gewonnenen Säure C₁₀H₁₅O₂N mit 1-Isopropyl-2,4-dimethylpyrrol-3-carbonsäure (IVd) musste deshalb zurückgestellt werden.

Die direkte Bildung von 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) aus Acetessigester und 1-Nitro-2-methylamino-propan (Ia) kann am besten unter Annahme einer Reaktionsfolge im Sinne des nachstehenden Schemas erklärt werden.



Beim Zusammengeben von 1-Nitro-2-methylamino-propan (Va) mit Acetessigester kommt es gar nicht oder nur in untergeordnetem Mass zur Bildung des β -Amino-crotonsäure-derivates IIa. Vielmehr setzt sich das dem Gleichgewicht $\text{Va} \rightleftharpoons \text{VIa} + \text{VII}$ entstammende Methylamin (VIa) zuerst mit dem Acetessigester zu β -Methylamino-crotonsäureester (VIIIa) um. Für den leichten Zerfall von 1,2-Nitroaminen im Sinne des Gleichgewichtes sprechen die bekannte Unstabilität dieser Verbindungen in Form der freien Basen³⁾ sowie eigene Beobachtungen⁴⁾. Ein nachträglicher Zerfall von gebildetem

¹⁾ L. Knorr, A. **236**, 318 (1886).

²⁾ A. H. Corwin & Wm. M. Quattlebaum jr., Am. Soc. **58**, 1085 (1936).

³⁾ R. L. Heath & J. D. Rose, Soc. **1947**, 1486.

⁴⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

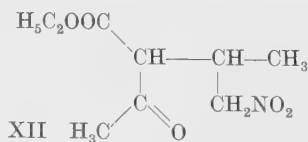
N-(α -Methyl- β -nitro-äthyl)-methylamino-crotonsäure-äthylester (IIa) ist unwahrscheinlich, weil sich ähnlich substituierte 1,2-Nitroamine praktisch unzersetzt destillieren lassen¹⁾.

Wir nehmen nun eine Anlagerung des durch Zerfall entstandenen α -Nitroolefins VII an das α -C-Atom des β -Methylamino-crotonesters (VIIIa), dessen nucleophile Reaktivität eingangs erwähnt wurde, nach Art einer *Michael*-Kondensation zu IXa an.

Bei Verwendung von 1-Nitro-2-amino-propan (Vb) liefert der durch Zerfall gebildete Ammoniak β -Amino-crotonsäureester (VIIIb). Dieser weist sowohl am α -C-Atom als auch an der Aminogruppe nucleophile Reaktivität auf²⁾, so dass es hier zur Addition zweier Molekel des Nitroolefins VII unter Bildung von IXb kommt.

Der nächste, in obigem Schema postulierte Schritt, nämlich die intramolekulare, nucleophile Substitution in IX zum Dihydropyrrol X unter Ausstossung von Nitrit-Ion ist ohne uns bekannte Analogie. Es wäre dies ein Beispiel für die Fähigkeit einer aliphatischen Nitrogruppe, als Anion ausgestossen zu werden, wie etwa die Halogene und andere anionogene Gruppen. Der letzte postulierte Schritt, die Dehydrierung von X zum Pyrrol XI, stellt eine Dehydrierung durch die beim Ringschluss gebildete salpetrige Säure bzw. deren Zerfallsprodukte dar, was allerdings in der Pyrrolechemie ein Novum darstellen dürfte.

Es liess sich nun zeigen, dass die Annahme dieser zu Pyrrol-derivaten führenden Reaktionsfolge VIII $\rightarrow$ XI berechtigt ist. Findet im Laufe der besprochenen Reaktionsfolge wirklich eine Anlagerung des Nitroolefins VII an den β -Methylamino-crotonsäureester (VIIIa) statt, so muss das 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) auch dann entstehen, wenn direkt von VII und VIIIa ausgegangen wird. Beim Stehenlassen äquivalenter Mengen von β -Methylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIa) und 1-Nitro-propen (VII) in Äther bei ca. 20° entstand tatsächlich 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) in 70-proz. Ausbeute. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich der Ring an der angegebenen Stelle schliesst, indem α -Acetyl- β -methyl- γ -nitrobuttersäure-äthylester (XII), welcher durch Addition von 1-Nitropropen (VII) an Acetessigester gewonnen wurde, mit Methylamin in Äther bei 20° ebenfalls 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) lieferte.



¹⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

²⁾ C. A. Grob, Helv. **33**, 1787 (1950).

Die Aufklärung dieser Reaktionsfolge wies nun einen bequemen Weg zur Synthese des gesuchten 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVe). Damit ergab sich auch eine Gelegenheit, die Leistungsfähigkeit der neuen Synthese zu prüfen.

So wurde Acetessigester mit Isopropylamin zum noch unbekannten β -Isopropylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIc) kondensiert. Mit 1-Nitropropen (VII) in Äther bei 20° ergab diese Verbindung glatt 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe), dessen UV.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 1) mit jenem des 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVa) praktisch identisch ist. Die daraus durch alkalische Verseifung erhaltene Säure IVd vom Smp. 173° war mit der durch Abbau der Verbindung $C_{12}H_{18}O_4N_2$ erhaltenen Säure $C_{10}H_{15}O_2N$ identisch, was somit deren Struktur sichert.



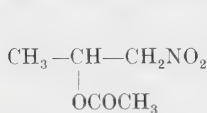
Fig. 1.

UV.-Spektren: aufgenommen in 95-proz. Äthanol.

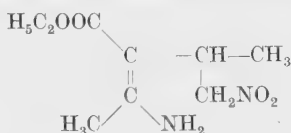
1. ——— 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa), $\lambda_{\max}$ 239,5 m μ , log ϵ 4,04.
1-(1-Methyl-2'-nitro-äthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVb),
 $\lambda_{\max}$ 237 m μ , log ϵ 4,06.
1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe), $\lambda_{\max}$ 240 m μ , log ϵ 4,07.
2. - - - - 1,2,5-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III), $\lambda_{\max}$ 233 und 265 m μ , log ϵ 3,97 bzw. 3,85.

Die oben beschriebenen Pyrrol-Ringschlüsse waren alle von N-substituierten β -Aminocrotonestern aus erfolgt. Wir untersuchten nun, ob die analoge Umsetzung des β -Amino-crotonsäureesters (VIIIb) zu N-unsubstituierten Pyrrolen führen würde. Da die Umsetzung von VIIIb mit 1-Nitropropen (VII) träger verlief und die Polymerisation des Nitroolefins stärker ins Gewicht fiel, wurde das beständige 1-Nitro-2-acetoxy-propan (XIII) verwendet, welches als potentiell 1-Nitropropen wirkt, da es leicht Essigsäure abspaltet. Die Umsetzung mit β -Amino-crotonsäure-äthylester (VIIIb) in Äther bei 20° ergab nach der Aufarbeitung ein Gemisch, welches neben wenig α -substituierten β -Amino-crotonester XIV und 1-(1'-Methyl-2'-nitro-

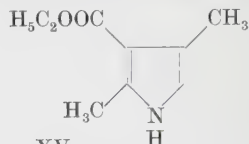
äthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVb) vorwiegend aus α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII) bestand. Letzterer war offensichtlich durch Hydrolyse der β -Aminogruppe in XIV bei der Aufarbeitung entstanden und liess sich dementsprechend durch längere Behandlung mit Ammoniak wieder in XIV zurückverwandeln.



XIII



XIV



XV

Das am Stickstoff unsubstituierte Pyrrol XV konnte im Reaktionsprodukt nicht gefunden werden, was schliessen lässt, dass N-unsubstituierte β -Aminocrotonester wie XIV unter diesen milden Bedingungen nicht zum Ringschluss befähigt sind. Dies hängt vermutlich mit der geringeren Besizität bzw. Nucleophilie¹⁾ der primären Aminogruppe im β -amino-crotonoiden System XIV zusammen. Die Behandlung von XIV mit überschüssigem Methylamin führte unter Umaminierung erwartungsgemäss zum 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa).

Die bis jetzt vorliegenden Resultate erlauben noch nicht, den Anwendungsbereich der hier geschilderten, unter ausserordentlich milden Bedingungen verlaufenden Pyrrolsynthese zu überblicken. Wir hoffen aber, diese Fragen durch weitere Versuche klären zu können.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Alle hergestellten Pyrrole wurden mit *Ehrlich's* Reagens nach der Methodik von *Dutcher & Kjaer*²⁾ geprüft.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) durch Reaktion von Acetessigsäure-äthylester mit 1-Nitro-2-methylamino-propan (Ia). 3,9 g (0,025 Mol) 1-Nitro-2-methylamino-propan-hydrochlorid³⁾ wurden mit 3,5 g CH_3COONa , 3 H_2O in 25 cm^3 96-proz. Äthanol geschüttelt und mit 3,25 g (0,025 Mol) Acetessigsäure-äthylester versetzt. Die orangebraune Lösung wurde zwei Tage bei ca. 20° stehengelassen und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende rotbraune Öl (5,5 g) wurde mit 11 cm^3 2-n. NaOH unter Kühlen mit Eiswasser 15 Min. geschüttelt und anschliessend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes bei 0,06 mm lieferte 1,38 g Substanz, Sdp. $80-85^\circ$, welche spontan kristallisierte; nach Umlösen aus Isopropyläther Smp. $60-61^\circ$. Ausbeute an IVa 31% (bezogen auf Acetessigester). IVa wurde durch das UV-Spektrum und durch Misch-Smp. mit 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol⁴⁾ identifiziert.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 66,27	H 8,34	N 7,73%
(181,23)	Gef. „ 66,52	„ 8,10	„ 7,61%

¹⁾ Was nicht parallel zu gehen braucht.

²⁾ J. D. Dutcher & A. Kjaer, Am. Soc. **73**, 4140 (1951).

³⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

⁴⁾ A. H. Corwin & Wm. M. Quattlebaum jr., Am. Soc. **58**, 1085 (1936).

UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 239,5 m μ , log ϵ 4,04.

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: intensiv violette Färbung.

1-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVb) durch Reaktion von Acetessigsäure-äthylester mit 1-Nitro-2-amino-propan (Ib). 8,1 g (0,055 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan¹⁾ wurden in 40 cm³ abs. Dioxan mit getrocknetem Ammoniak in 1-Nitro-2-amino-propan (Ib)²⁾ übergeführt. Nach Entfernen des ausgefallenen Ammoniumacetates wurde die Lösung mit 6,5 g (0,05 Mol) Acetessigsäure-äthylester versetzt, 24 Std. bei ca. 20° stehengelassen, dann 2 Std. auf 60° erwärmt und darauf vom Lösungsmittel bei 60° unter vermindertem Druck befreit. Der rotbraune, ölige Rückstand kristallisierte teilweise nach Anreiben mit etwas Äthanol und Kühlen auf –10°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol 1,4 g farblose, prismatische Nadeln vom Smp. 117–118° (bei 105° beginnende Sublimation).

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und dann bei 0,1 mm destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 135–150° (2,45 g) lieferte aus Äthanol ebenfalls prismatische Nadeln, Smp. 117–118°. Die Ausbeute an IVb betrug somit 55%, bezogen auf Nitroamin Ib.

$C_{15}H_{18}O_4N_2$	Ber. C 56,68	H 7,13	N 11,02%	Mol. Gew. 254,28
(254,28)	Gef. „ 56,70	„ 7,05	„ 10,98%	„ „ 240

UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 237 m μ , log ϵ 4,06.

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: keine Färbung.

Die Verbindung IVb ist gut löslich in Äthanol, Benzol, Chloroform und Aceton, unlöslich dagegen in Äther, Petroläther und in 2-n. HCl. Durch 2-n. NaOH wird sie bei 20° langsam gelöst und mit 2-n. HCl unzersetzt wieder gefällt.

Verseifung von IVb. 1 g IVb wurde in 40 cm³ 10-proz. äthanolischer Kalilauge 4 Std. unter Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel wurde im Vakuum grösstenteils entfernt und der Rückstand nach Ansäuern mit 2-n. HCl ausgeäthert. Die freie Säure wurde mit 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt, in Äther aufgenommen und die Ätherlösung nach Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach 4maligem Umkristallisieren aus Äthanol 0,74 g (83%) farblose Rhomben vom Smp. 156–157°.

$C_{10}H_{14}O_4N_2$	Ber. C 53,09	H 6,24	N 12,38%
(226,23)	Gef. „ 52,90	„ 5,99	„ 12,46%

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: violette Färbung.

1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrol-carbonsäure (IVd) aus IVb. a) *Hydrierung von IVb.* 1,27 g IVb in 40 cm³ Feinsprit wurden mit 100 mg *Raney-Nickel* hydriert. Nach Aufnahme von drei Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte nach Anreiben mit Äther-Petroläther und Kühlen auf –10° in leicht zerfliessenden Nadeln. Diese wurden in Äthanol mit gesättigter, äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt, wobei sich feine, gelbe Nadeln des Pikrates, Smp. 187–194°, ausschieden.

$C_{18}H_{23}O_9N_5$	Ber. C 47,68	H 5,11	N 15,45%
(453,40)	Gef. „ 47,47	„ 5,17	„ 15,57%

b) *Abbau des Amins.* 2,24 g (0,01 Mol) des vorigen Amins wurden in 20 cm³ abs. Methanol gelöst und nach *Enz & Leuenberger*³⁾ portionenweise mit 8,52 g (0,06 Mol) Methyljodid in 25 cm³ abs. Methanol sowie mit 1,06 g (0,01 Mol) fein pulverisiertem Natriumcarbonat versetzt. Nach 30stündigem Erwärmen auf 60–65° wurde bei 40° und 30 mm zur Trockne verdampft.

Zum Abbau des quaternären Ammoniumsalzes nach *Julian et al.*⁴⁾ wurde obiger Rückstand mit 8,0 g KOH in 8,5 cm³ Wasser und 30 cm³ Äthylenglykol 7 Std. unter

¹⁾ C. A. Grob & H. von Sprecher, *Helv.* **35**, 905 (1952).

²⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, *Helv.* **36**, 37 (1953).

³⁾ W. Enz & H. Leuenberger, *Helv.* **29**, 1048 (1946).

⁴⁾ P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy, *Am. Soc.* **70**, 887 (1948).

Rückfluss erhitzt (Badtemp. 150—160°). Das freiwerdende Trimethylamin wurde in einer Vorlage mit 100 cm³ 0,1-n. HCl aufgefangen und verbrauchte 45 cm³ dieser Säure (45% d. Th.). Die Äthylenglykol-Lösung wurde zwischen Äther (200 cm³) und Wasser (100 cm³) verteilt; die wässrige, alkalische Lösung wurde mit 2-n. HCl bis zu schwach kongosaure Reaktion angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde 3mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton 1,0 g des farblosen, kristallinen Olefins, Smp. 152—153°.

$C_{10}H_{13}O_2N$	Ber. C 67,02	H 7,31	N 7,82%
(179,21)	Gef. „ 67,05	„ 7,23	„ 8,01%

Reaktion mit Ehrlich's Reagens: purpurrote Färbung.

c) *Hydrierung zu 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrol-carbonsäure (IVd)*. 0,08 g des Abbauproduktes, Smp. 152—153°, wurden in 5 cm³ Feinsprit mit 0,04 g vorhydrierter Pd-Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme von 12,10 cm³ (Theor. 11,72 cm³) Wasserstoff wurde vom Katalysator unter Zusatz von wenig Cellite abfiltriert, mit heissem Äthanol gewaschen und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach 4maligem Umkristallisieren aus Äthanol 0,08 g farblose Nadeln, Smp. 172—173°, die sich bei 130° in Rhomben umlagerten und mit 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrol-carbonsäure (IVd) keine Depression gaben.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) aus β -Methylamino-crotonsäure-äthylester (VIIa) und 1-Nitro-propen (VII). Eine Lösung von 5 g β -Methylamino-crotonsäure-äthylester (VIIa)¹⁾ in 10 cm³ abs. Äther wurde unter Kühlen mit Eiswasser mit 3,1 g 1-Nitro-propen (VII)²⁾³⁾ versetzt. Nach 20stündigem Stehen bei 22° wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und auf -10° abgekühlt, wobei der Rückstand grösstenteils kristallisierte. Nach sechsmaligem Umlösen aus warmem Äthanol 2,4 g farbloser Nadeln vom Smp. 60—61°, Misch-Smp. mit 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) ohne Depression. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 0,01 mm destilliert. Die Fraktion 78—83° kristallisierte spontan und lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol weitere 2 g farbloser Nadeln vom Smp. 60—61°, womit sich die Ausbeute an IVa auf 70% erhöhte.

Addition von 1-Nitro-propen (VII) an Acetessigsäure-äthylester zu α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII). 13 g (0,1 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 30 cm³ abs. Äther wurden mit 5 cm³ 2-proz. äthanolischem Natriumäthylat versetzt. Dazu wurden unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser 4,4 g (0,05 Mol) 1-Nitro-propen (VII) im Laufe von 40 Min. zugetropft. Es wurde 2 Std. bei 22° weitergerührt, 15 Std. bei 22° stehengelassen und nach Ansäuern mit wenig Eisessig das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt und die Ätherlösung nach dem Neutralwaschen mit KHCO₃-Lösung und Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieben 13,42 g gelbes Öl, das bei 10 mm destilliert wurde: a) Sdp. 62—65°, 7,87 g (60%), Acetessigeste; b) Sdp. 145—148°, 3,40 g (31%); das gesuchte Additionsprodukt XII. Der Rest war undestillierbares Harz, vermutlich vorwiegend Di-Additionsprodukt sowie Nitroolefin-Polymerisate. XII wurde zur Analyse nochmals destilliert, Sdp. 146—147° bei 10 mm.

$C_9H_{15}O_5N$	Ber. C 49,76	H 6,96	N 6,45%
(217,22)	Gef. „ 50,08	„ 6,72	„ 6,64%

α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII) färbt sich innert eines Tages gelbbraun, auch wenn er nach dem Destillieren sogleich eingeschmolzen wird. Mit FeCl₃-Lösung blautichige bordeauxrote Färbung. Mit den üblichen Ketonreagenzien (Hydroxylamin, Semicarbazid, Phenylhydrazin, p-Nitro- und 2,4-Dinitro-phenylhydrazin) konnte kein kristallines Derivat erhalten werden.

¹⁾ O. Kuckert, B. **18**, 618 (1885).

²⁾ E. Schmidt & G. Rutz, B. **61**, 2146 (1928).

³⁾ N. H. Levy & C. W. Scaife, Soc. **1946**, 1104.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) aus α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII) und Methylamin. In die Lösung von 3,40 g XII in 50 cm³ abs. Äther wurde unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser während 1 Std. trockenes Methylamin eingeleitet. Die Ätherlösung wurde 6 Tage bei ca. 20° stehengelassen, mit 1-n. HCl und Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende, rotbraune Öl kristallisierte teilweise nach Anreiben mit wenig Äthanol und Kühlen auf 0°; nach 3maligem Umlösen aus Äthanol 0,5 g farblose Stäbchen, Smp. 60–61°, identisch mit IVa. Durch Destillation der eingedampften Mutterlaugen bei 0,03 mm wurde eine Fraktion vom Sdp. 87–92° erhalten, die sofort fest wurde und nach Umkristallisieren aus Äthanol weitere 0,76 g 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) gab. Die Ausbeute an IVa betrug somit 45%.

β -Isopropylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIc). In die Lösung von 65 g (0,5 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 150 cm³ abs. Äther wurden unter Kühlen mit Eiswasser und kräftigem Rühren 30 g (0,51 Mol) Isopropylamin im Laufe von 45 Min. aus einer Ampulle hineindestilliert. Die Ätherlösung wurde 2½ Tage bei ca. 20° stehengelassen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft. Die Destillation des Rückstandes bei 9 mm lieferte neben wenig Acetessigester 83,3 g (98%) VIIIc vom Sdp. 103–103,5°; $n_{20}^D = 1,4893$.

$C_9H_{16}O_2N$	Ber. C 63,50	H 9,48	N 8,23%
(170,22)	Gef. „ 63,72	„ 9,74	„ 8,33%

1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe) aus 1-Nitropropen (VII) und β -Isopropylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIc). In die Lösung von 4,6 g (0,027 Mol) β -Isopropylamino-crotonester (VIIIc) in 10 cm³ abs. Äther wurde unter Kühlen mit Eiswasser eine Lösung von 2,4 g (0,0275 Mol) 1-Nitropropen in 5 cm³ abs. Äther eingetropft. Die Ätherlösung wurde anschliessend 18 Std. bei 23° stehengelassen. 2 Std. unter gelindem Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen mit ges. KHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum hinterblieben 4,66 g orangefarbenes Öl, das beim Abkühlen auf –10° teilweise kristallisierte. Viermaliges Umlösen aus Isopropyläther ergab 2,24 g farblose Rhomben vom Smp. 58–58,5°. Die Destillation der zur Trockne verdampften Mutterlaugen bei 0,05 mm gab eine Fraktion vom Sdp. 85–95°, die sogleich fest wurde und nach Umkristallisieren aus Isopropyläther weitere 0,76 g farblose Rhomben vom Smp. 58° lieferte. 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe) war somit zu 54% entstanden.

$C_{12}H_{19}O_2N$	Ber. C 68,86	H 9,15	N 6,69%
(209,28)	Gef. „ 69,12	„ 8,85	„ 6,71%

UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 240 m μ , log ϵ 4,07.

Ehrlich's Reagens gab keine Färbung.

1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrolcarbonsäure (IVd) durch Verseifung von IVe. 0,5 g des obigen Esters IVe wurden in 20 cm³ 10-proz. äthanolischer KOH 5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschliessend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 2-n. HCl angesäuert, zwischen Äther und Wasser verteilt und die gebildete Pyrrol-carbonsäure mit 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt. Der Soda-Auszug wurde mit 2-n. HCl angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 0,25 g (58%) einer kristallinen Verbindung, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln vom Smp. 172–173° lieferte, welche sich bei 130° in schiefe, rhombische Prismen umlagerten und mit dem oben beschriebenen Abbauprodukt IVd identisch waren.

$C_{10}H_{15}O_2N$	Ber. C 66,27	H 8,34	N 7,73%
(181,23)	Gef. „ 66,49	„ 8,28	„ 7,60%

Reaktion mit Ehrlich's Reagens: purpurrote Färbung.

Der Neutralteil enthält 0,2 unverseiftes Ausgangsmaterial vom Smp. 58°.

Reaktion von β -Amino-crotonsäure-äthylester (VIIIb) mit 1-Nitro-2-acetoxypentan (XIII). Die Lösung von 4,65 g (0,036 Mol) β -Amino-crotonsäure-

äthylester (VIIIb)¹⁾ in 10 cm³ abs. Äther wurde mit 5,30 g (0,036 Mol) 1-Nitro-2-acetoxypentan (XIII) versetzt und bei ca. 20° 6 Tage stehengelassen. Es wurden weitere 20 cm³ Äther zugegeben und die dunkelrotbraune Ätherlösung mit gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum hinterblieben 8,20 g braunrotes Öl, das durch Destillation in vier Fraktionen getrennt wurde. a) Sdp. 55—65°/9 mm, 1,14 g, vorwiegend Acetessigester. b) Sdp. 97—103°/0,05 mm, 3,70 g (48%), α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII), was durch Umsetzen mit Methylamin zu 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) erwiesen wurde. c) Sdp. 112—118°/0,05 mm, 1,15 g (15%), kristallisierte nach längerem Stehen bei -10° und lieferte nach viermaligem Umlösen aus Äthanol farblose Nadeln des 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-amino-3-pentens (XIV), Smp. 56—58°. d) Sdp. 125—135°/0,05 mm, 0,36 g (4%), kristallisierte aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Smp. 117—118°, Misch-Smp. mit dem Pyrrolderivat C₁₂H₁₈O₄N₂ (IVb) ohne Depression.

1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-amino-3-penten (XIV) durch Reaktion von Ammoniak mit α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII). In 1 g XII wurde während 12 Std. ein trockener Ammoniakstrom eingeleitet, das resultierende Öl wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung nach dem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieb ein gelbbraunes Öl, das bei 0° kristallisierte; nach dreimaligem Umlösen aus Äthanol 0,85 g (85%) farblose Nadeln vom Smp. 56—58°, Misch-Smp. mit der oben beschriebenen Verbindung XIV ohne Depression.

C ₉ H ₁₆ O ₄ N ₂	Ber. C 49,99	H 7,46	N 12,95%
(216,23)	Gef. „ 50,00	„ 7,30	„ 12,81%

Reaktion mit Ehrlich's Reagens: keine Färbung.

Hydrolyse von XIV. 0,1 g XIV wurden bei 20° in 2 cm³ 1-n. HCl gelöst. Dabei trübte sich die Lösung nach wenigen Min. durch ein ausgeschiedenes Öl, das dieselben Eigenschaften wie XI besass.

Ringschlussversuche mit XIV. Mehrstündiges Erwärmen in Dioxan auf 60—80° rief keine Veränderung hervor. Erhitzen in Pyridin während 45 Min. auf 90° führte zu einem braungelben Öl, woraus keine einheitliche Verbindung isoliert werden konnte.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) durch Umaminierung von XIV mit Methylamin. Die Lösung von 0,1 g 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-amino-3-penten (XIV) in 10 cm³ abs. Äther wurde bei 10° mit trockenem Methylamingas gesättigt und 2 Tage bei ca. 20° stehengelassen. Die Ätherlösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft; der Rückstand ein hellgelbes Öl, kristallisierte grösstenteils bei -10°. Aus Isopropyläther farblose Nadeln, Smp. 60—61°, die mit IVa keine Depression gaben.

Die Mikroanalysen wurden durch Herrn E. Thommen ausgeführt.

SUMMARY.

The *Michael*-type addition of 1-nitropropene to the N-substituted esters of β -aminocrotonic acid VIIa and VIIc leads directly to N-substituted 2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrroles IVa and IVd in good yields.

This new synthesis of substituted pyrroles can be varied. Thus condensation of 1-nitropropene and ethyl acetoacetate affords the α -substituted ethyl acetoacetate XII, which on treatment with methylamine is also converted into the substituted pyrrole IVa.

Evidence is presented for the proposed mechanism involving a novel nucleophilic displacement of nitrite ion and subsequent dehydrogenation.

¹⁾ M. Conrad & W. Epstein, B. 20, 3055 (1887).

Curriculum vitae.

Am 9. März 1922 wurde ich, Kurt Paul Camenisch, Bürger von Chur, als Sohn von Josef Camenisch, Direktor der Metallwerke AG. Dornach, und Olga Camenisch, geb. Huber, in Aesch (Bld.) geboren.

Nach dem Besuch der Primarschule in Dornach (Sol.) bereitete ich mich im Realgymnasium Basel und im Institut „Minerva“ Basel auf die eidgenössische Maturitätsprüfung vor, die ich im Frühling 1943 in Zürich erfolgreich bestand.

Im Sommersemester 1943 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel für das Studium der Chemie. Nach Erledigung der anorganisch- und organisch-chemischen Fachstudien, die durch längeren Militärdienst unterbrochen wurden, begann ich im Mai 1949 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C. A. Grob meine Dissertation, die im Herbst 1952 zum Abschluss kam.

Anschliessend arbeitete ich während zwei Monaten als Assistent bei Herrn Dr. P. Läger an der Universität Basel.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten: M. Brenner, K. Bucher, H. Dahn, H. Erlenmeyer, M. Geiger-Huber, C. A. Grob, P. Huber, H. Kuhn, W. Kuhn, E. Miescher, A. Portmann, T. Reichstein, M. Reinhard, P. Ruggli, E. Schlittler, G. Senn, J. Tomcsik, W. Vischer und R. Wizinger.

Allen meinen Lehrern, besonders aber Herrn Prof. Dr. C. A. Grob, danke ich herzlich für ihr Interesse und ihre Anregungen, die sie mir zuteil werden liessen.

